

Optymalna prewencja i leczenie farmakologiczne w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca

Optimal prevention and pharmacotherapy in stable angina pectoris

Piotr Podolec, Grzegorz Kopec

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Kardiologia Polska 2009; 67: 1035-1040

Wprowadzenie

Umieralność z powodu choroby niedokrwiennej serca (ChNS) w Stanach Zjednoczonych zmniejszyła się w ciągu ostatnich dekad o połowę [1, 2]. W tym okresie zmniejszyła się także częstość występowania niektórych głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie papierosów [3–8], natomiast zwiększyło się rozpowszechnienie otyłości i cukrzycy [9–11]. Nastąpiła też rewolucja w leczeniu ChNS, do którego włączono m.in. inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin convertase enzyme inhibitor*, ACEI), statyny, trombolizę, zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass grafting*, CABG) i przeszłonowe interwencje wieńcowe (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI).

Jak wykazano w badaniach populacji amerykańskiej, 44% redukcji umieralności z powodu ChNS między 1980 a 2000 r. było wynikiem zmniejszenia rozpowszechnienia jej czynników ryzyka [12]. Oszacowano, że:

- zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 0,34 mmol/l odpowiadało za 24-procentową redukcję umieralności,
- obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 5,1 mmHg – za 20-procentową,
- zmniejszenie rozpowszechnienia nikotynizmu o 11,7% – za 12-procentową, a
- zwiększenie aktywności fizycznej o 2,3% – za 5-procentową jej redukcję.

Ten korzystny trend został nieco zahamowany przez zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) o 2,6 kg/m² i rozpowszechnienia cukrzycy o 2,9%.

Kolejne 47% redukcji umieralności w tym okresie było wynikiem stosowanego leczenia, w tym: 11% prewencji

wtórnej lub rewaskularyzacji po zawale serca, 10% leczenia ostrej fazy zawału serca lub duszniczy niestabilnej, 9% leczenia niewydolności serca i tylko 5% rewaskularyzacji z powodu stabilnej duszniczy bolesnej.

Leczenie stabilnej choroby niedokrwiennej serca – zachowawcze czy interwencyjne?

Niedługo po wprowadzeniu do leczenia stabilnej ChNS metody PCI zaczęto zadawać sobie pytanie, która z wymienionych w tytule metod leczenia jest lepsza. I chociaż badania u chorych z ostrym zespołem wieńcowym nie pozostawiają w tej kwestii wątpliwości [13–15], to wybór sposobu terapii w stabilnej ChNS budzi nadal kontrowersje.

W największym ze starszych badań, przeprowadzonym jeszcze przed wprowadzeniem do rutynowego stosowania stentów wewnątrzwieńcowych, badaniu RITA-2 (*Randomized Intervention Treatment of Angina*) 1018 pacjentów z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową, którzy nie wymagali pilnej rewaskularyzacji, poddano randomizacji do leczenia interwencyjnego metodą PCI lub optymalnego (w tamtym okresie) leczenia zachowawczego (OLZ) obejmującego beta-bloker z blokerem kanału wapniowego i/lub długo działającym nitratem w maksymalnych tolerowanych dawkach [16, 17]. Po średnio 7 latach obserwacji [17] liczba zgonów w grupie PCI i leczenia zachowawczego była taka sama (8,5 vs 8,4%), jednak łączna liczba zgonów i zawałów serca niezakończonych zgonem (główny punkt końcowy w badaniu) była większa w grupie PCI niż w grupie leczenia zachowawczego (14 vs 12%). Na korzyść leczenia interwencyjnego przemawiała mniejsza liczba chorych z dusznicą bolesną (35,9 vs 19,4% po 3 miesiącach badania). Należy zauważyć, że rekrutacja do badania rozpoczęła się jeszcze

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel.: +48 12 614 33 99, faks: +48 12 614 34 23, e-mail: ppodolec@interia.pl

przed ogłoszeniem wyników dużych badań z randomizacją, w których udowodniono znaczenie inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyn) w redukcji ryzyka u pacjentów z ChNS. Przetłomaczając badania potwierdzające znaczenie statyn były badania HPS i 4S z simwastatyną [18, 19].

Pomiędzy 1987 a 2001 r. przeprowadzono kolejne, mniejsze badania porównujące leczenie zachowawcze i interwencyjne stabilnej ChNS potwierdzonej w koronarografii, do których włączono 2950 pacjentów [20]. Metaanaliza tych badań wykazała podobną częstość zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów sercowych, zawałów serca, a także konieczności wykonywania zabiegów CABG i PCI w okresie obserwacji w grupie leczenia zachowawczego i metodą PCI. Metaanaliza ta obejmowała jednak badania przeprowadzone w czasie, kiedy stosowanie stentów wewnątrzwątrobowych było jeszcze mało rozpowszechnione, a terapia ChNS w większości z nich również odbiegała od obecnych standardów, co zrodziło potrzebę przeprowadzenia kolejnego, nowoczesnego badania.

W badaniu COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularisation and Aggressive Drug Evaluation*) zakończonym stosunkowo niedawno [21], w przeciwieństwie do wcześniejszych, nie starano się porównywać leczenia zabiegowego z zachowawczym. Celem badania była ocena, czy uzupełnienie optymalnego leczenia zachowawczego angioplastyką w początkowym okresie choroby daje dodatkowe korzyści.

Do badania zakwalifikowano pacjentów ze stabilną postacią ChNS oraz co najmniej 70-procentowym zwężeniem jednej lub więcej głównych tętnic wieńcowych i dodatnim wynikiem testu obciążeniowego albo co najmniej 80-procentowym zwężeniem i typową stenokardią.

Z badania wykluczono chorych: z dolegliwościami stenokardialnymi w klasie IV CCS (*Canadian Cardiovascular Society*), którzy nie uzyskali stabilizacji pod wpływem farmakoterapii; z silnie dodatnim wynikiem testu wysiłkowego; niewydolnością serca oporną na leczenie; frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 30%; u których wykonano rewaskularyzację wieńcową w ciągu ostatnich 6 miesięcy; z taką anatomią naczyń wieńcowych, która wykluczała wykonanie PCI; z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej niezabezpieczonym pomostami aortalno-wieńcowymi. Pacjentów przydzielono losowo do grupy optymalnego leczenia zachowawczego (grupa OLZ) lub optymalnego leczenia zachowawczego uzupełnionego zabiegiem PCI (grupa PCI). Wyjściowo zaawansowanie kliniczne ChNS mierzone stopniem nasilenia dolegliwości stenokardialnych, jak również zaawansowanie angiograficzne mierzone liczbą istotnie zwężonych tętnic wieńcowych było podobne w obu grupach. Średni wiek chorych wynosił średnio 61 lat, a 85% badanych stanowili mężczyźni.

Optymalne leczenie farmakologiczne w obu grupach obejmowało:

- leczenie przeciwplatek w postaci kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce 81–325 mg w grupie OLZ (klopi-

dogrel w razie nietolerancji ASA) oraz ASA w połączeniu z kłopidogrelem wg wskazań u pacjentów z grupy PCI,

- agresywne leczenie hipolipemizujące mające na celu:
 - zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do 60–85 mg/dl (1,55–2,20 mmol/l) za pomocą simwastatyny łączonej w razie potrzeby z ezetymibem,
 - zwiększenie stężenia cholesterolu HDL powyżej 40 mg/dl (1,03 mmol/l) i zmniejszenie stężenia trójglicerydów poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l) przez zastosowanie wysiłku fizycznego, niacyny o przedłużonym uwalnianiu i fibratów pojedynczo lub w połączeniu,
- leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, tj. lisynopryl lub losartan,
- leczenie przeciwniedokrwienne w postaci długo działającego metoprololu, amlodypiny i monoazotanu izosorbidu pojedynczo lub w połączeniu.

W obu grupach chorym zalecono intensywną zmianę stylu życia, tj.:

- odpowiednią dietę, krok 2 wg *National Cholesterol Education Program* (NCEP), w której tłuszcze pokrywają nie więcej niż 30% zapotrzebowania kalorycznego, w tym tłuszcze nasycone < 7%, węglowodany 55%, białko 15%, a spożycie cholesterolu jest mniejsze niż 200 mg/dobę [22],
- regularną aktywność fizyczną – co najmniej 30–45 min umiarkowanego wysiłku fizycznego pięć razy w tygodniu lub intensywnej aktywności trzy razy w tygodniu,
- zaprzestanie palenia papierosów.

W obu grupach osiągnięto bardzo dobrą kontrolę głównych czynników ryzyka ChNS z wyjątkiem wagi ciała, której nie udało się zmniejszyć podczas badania (Tabela I). Pierwotny złożony punkt końcowy w postaci zgonu lub zawału serca niezakończonego zgonem wystąpił z podobną częstością w grupie PCI – 211 (19%) pacjentów, i w grupie OLZ – 202 (18,5%) pacjentów; różnicy nie stwierdzono również po wykluczeniu z analizy zawału okołozabiegowego. Nie stwierdzono też różnic w zakresie częstości występowania drugorzędowych punktów końcowych, takich jak zgon, hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu. Częstość PCI w okresie obserwacji była większa w grupie OLZ (32,6%) niż w grupie, w której dodatkowo zastosowano PCI (21,1%) jako wyjściową metodę leczenia.

W ciągu 5 lat 2/3 pacjentów, u których stosowano optymalne leczenie farmakologiczne, w ogóle nie wymagało leczenia interwencyjnego.

Liczba pacjentów bez dławicy zwiększyła się bardzo znacznie w obu grupach – z 12 do 72% w 5. roku obserwacji w grupie PCI i podobnie, z 13 do 72% w grupie OLZ. Różnice na korzyść PCI w odniesieniu do występowania objawów stenokardialnych były jednak widoczne we wcześniejszym okresie obserwacji – po 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącach. Różnice te dotyczyły także częstości objawów dławicy, jakości życia, zadowolenia z leczenia, ograniczenia wydolności wysiłkowej oraz stabilności objawów. Im więk-

Tabela I. Kontrola czynników ryzyka ChNS w badaniu CURAGE wyjściowo i w 5. roku obserwacji w grupie optymalnego leczenia zachowawczego (OLZ) oraz w grupie, w której OLZ uzupełniono leczeniem interwencyjnym we wczesnym etapie terapii (OLZ + PCI)

Czynnik ryzyka	OLZ + PCI		OLZ	
	wyjściowo	po 5 latach	wyjściowo	po 5 latach
Ciśnienie tętnicze [mmHg]				
skurczowe	131	124	130	122
rozkurczowe	74	70	74	70
Cholesterol [mg/dl]				
całkowity	172	143	177	140
HDL	39	41	39	41
LDL	100	71	102	72
Trójglicerydy [mg/dl]	143	123	149	131
BMI [kg/m ²]	28,7	29	28,9	29,5
Palenie tytoniu [%]	23	17	23	20
Zalecana dieta [%]	55	77	54	77
Umiarkowana aktywność fizyczna [%]	25	42	25	36
Hemoglobina glikowana u chorych na cukrzycę [%]	6,9	7,1	7,1	7,1

sze było nasilenie objawów stenokardialnych wyjściowo, tym efekt ten był bardziej wyraźny.

Przedstawione wyniki były podobne w analizowanych w badaniu podgrupach, w tym m.in. u kobiet i mężczyzn, pacjentów z chorobą wielonaczyniową, po wcześniejszym zawale serca, z cukrzycą i po CABG.

Wyniki badania COURAGE pokazały także, że u pacjentów ze stabilną ChNS objętych kompleksową prewencją, łącznie z intensywnym leczeniem farmakologicznym wg standardów obowiązujących w latach, w których badanie było prowadzone, zastosowanie PCI w dużej grupie chorych mogło być bezpiecznie odroczone.

Czy leczenie zachowawcze w badaniu COURAGE było optymalne?

Patrząc na badanie COURAGE z perspektywy 2009 r., należy podkreślić, że u większości pacjentów udało się osiągnąć rekomendowane wówczas cele terapeutyczne, co było wynikiem intensywnej terapii oraz rygorystycznej kontroli jej efektów (Tabela I). Wizyty odbywały się po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od początku badania, a następnie corocznie. U 70% pacjentów zmniejszono stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) < 85 mg/dl, a u odpowiednio 65 i 94% chorych skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło < 130 i < 85 mmHg. Znacząca większość pacjentów stosowała leki zalecane w stabilnej ChNS: statyny, beta-blokery, blokery kanałów wapniowych, długo działające nitraty oraz ASA, co wraz ze zmianą stylu życia wpłynęło na dobrą kontrolę głównych czynników ryzyka.

Z drugiej strony od roku 1999 (kiedy rozpoczęto badanie COURAGE) w literaturze pojawiło się wiele danych, które zmieniły pogląd na to, co nazywamy optymalnym leczeniem zachowawczym ChNS – zalecenia Europejskiego

Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [23] z 2006 r. postępowania w stabilnej ChNS przedstawiono na Rycinie 1. Dotyczy to m.in. modyfikacji tzw. nowych czynników ryzyka ChNS, jak częstotliwość rytmu serca oraz zachorowanie na gripę [24–26].

Czy optymalna prewencja jest możliwa w codziennym życiu?

Entuzjazm, jaki budzą wyniki opisanego wyżej badania, muszą niestety nieco zgasić statystyki przedstawiające, „jak to jest naprawdę”. W Polsce przeprowadzono duże badania epidemiologiczne: POLSCREEN [27] oraz RECENT [28], oceniające m.in. występowanie i kontrolę czynników ryzyka u pacjentów z ChNS. Z badania POLSCREEN wiemy, że u pacjentów z ChNS ciśnienie < 140/90 mmHg ma jedynie 17% mężczyzn i 16% kobiet, możemy więc przypuszczać, że zalecaną przez ESC wartość < 130/80 – znacznie mniej. Zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego ma 63% mężczyzn i 73% kobiet, na otyłość choruje 29% mężczyzn i 36% kobiet, a papierosy pali 22% mężczyzn i 8% kobiet. Badanie RECENT przynosi kolejną złą informację. Otóż ponad 57% Polaków z ChNS ma częstotliwość rytmu serca powyżej 70/min. Z badania RECENT wynika też, że w porównaniu z badaniem COURAGE w Polsce częściej stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny, ale znacznie rzadziej ASA, statyny oraz leki przeciwdławicowe.

Mimo że OLZ w badaniu COURAGE nie spełniało wszystkich standardów prewencji wtórnej obowiązujących w 2009 r., to należy bezwzględnie podkreślić bardzo dobrą kontrolę głównych czynników ryzyka u badanych pacjentów. Wynika stąd, że osiągnięcie docelowych poziomów większości z nich jest możliwe, choć wymaga

poniesienia odpowiednich kosztów, np. bardzo częstych kontroli lekarskich.

Osiągnięcie celów terapeutycznych w ramach „interwencji prewencyjnej” wymaga odpowiednio częstej i szczegółowej obserwacji sposobu realizacji zaleceń i w razie potrzeby – ich modyfikacji i intensyfikacji.

Aktualne standardy prewencji obowiązujące w Polsce zostały opublikowane na łamach *Kardiologii Polskiej* [29–38]. Prowadzenie pacjentów z ChNS wymaga odpowiedniej edukacji co do zasad przyjmowania leków i zmiany stylu życia. Podczas każdej wizyty lekarskiej chory powinien usłyszeć choćby krótką wzmiankę o zakazie palenia papierosów, potrzebie umiarkowanej i regularnej aktywności fizycznej oraz na temat zdrowej diety. W razie potrzeby pacjent powinien zostać skierowany do specjalistycznych kompleksowych ośrodków prewencyjnych z możliwością rehabilitacji kardiologicznej.

Piśmiennictwo

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-e171.
- Morbidity and mortality: 2004 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention. Percentage of adults who were current, former, or never smokers, overall and by sex, race, Hispanic origin, age, and education status: National Health Interview Surveys, selected years – United States, 1965–2004.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
- Johnson CL, Rifkind BM, Sempas CT, et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1993; 269: 3002–8.
- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003; 107: 2185–9.
- Prevalence of no leisure-time physical activity – 35 states and the District of Columbia, 1988–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 82–6.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; 291: 2847–50.
- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523–34.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–24.
- Ford ES, Umed A, Croft A, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *New Engl J Med* 2007; 356: 2388–98.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908–17.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes—a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319–25.
- Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461–8.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161–70.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906–12.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015–23.
- Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 823–80.
- Undas A, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on the so-called new cardiovascular risk factors and markers, which have a potentially significant role in the strategy for the prevention of cardiovascular diseases. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 1396–8.
- Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–72.
- Podolec P, Kopeć G. Influenza vaccines for prevention of cardiovascular diseases. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 612–5.
- Cieśliński A, Pająk A, Podolec P, Rynkiewicz A (eds.) Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej POLSCREEN. *Termedia*, Poznań 2006.
- Banasiak W, Pociupany R, Wilkins A, Ponikowski P. Charakterystyka chorych leczonych z powodu choroby niedokrwiennej serca w lecznictwie otwartym w populacji polskiej. Wyniki wieloośrodkowego badania RECENT. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 132–40.

29. Podolec P, Kopeć G, Pająk A, et al. Polish forum for prevention guidelines on cardiovascular risk assessment. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 100-4.
30. Kawecka-Jaszcz K, Jankowski P, Podolec P, et al. Polish forum for prevention guidelines on smoking. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 125-6.
31. Klosiewicz-Latoszek L, Szostak WB, Podolec P, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on Diet. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 812-4.
32. Tykarski A, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on Arterial Hypertension. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 1137-41.
33. Piotrowicz R, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on physical activity. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 573-5.
34. Cybulska B, Szostak WB, Podolec P, et al. Polish forum for prevention guidelines on dyslipidemia. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 1239-42.
35. Kozek E, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on Diabetes. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 1020-3.
36. Mamcarz A, Podolec P, Pająk A, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on the Role of Alcohol Consumption in Cardiovascular Prevention. *Kardiologia Polska* 2006; 64: 1327-8.
37. Kornacewicz-Jach Z, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on Cardiovascular Diseases Prevention in Women. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 334-7.
38. Zahorska-Markiewicz B, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on overweight and obesity. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 594-6.